

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos del dictamen positivo presentados por la Agencia Europea de Medicamentos

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Docetaxel Teva Generics (ver Anexo I)

El docetaxel (N-debenzoil-N-tert-butoxicarbonil-10-deacetil taxol) es un taxano semisintético con actividad antineoplásica citotóxica. Dado que la formulación de Docetaxel Teva Generics (polvo para solución para perfusión) difiere de la del producto de referencia (concentrado para solución para perfusión), se presentó una solicitud de autorización de comercialización (SAC) híbrida para Docetaxel Teva Generics 20 mg / 80 mg, polvo y disolvente para solución para perfusión, de conformidad con el artículo 10(3) de la Directiva 2001/83/CE.

El producto de referencia es Taxotere, concentrado y disolvente para solución para perfusión (20 mg y 80 mg), de Sanofi-Aventis Francia. Este producto de referencia se aprobó mediante el procedimiento centralizado y se comercializa en Europa desde noviembre de 1995.

La formulación de Docetaxel Teva Generics no es idéntica a la del producto de referencia, ya que se utiliza un excipiente diferente. La formulación de referencia contiene polisorbato 80 como excipiente, mientras que los excipientes de la formulación genérica son povidona K12, hidroxipropilbetadex (HP-b-CD) y glucosa monohidrato.

La función de los excipientes polisorbato 80 en Taxotere y HP-b-CD y povidona K12 en Docetaxel Teva Generics es solubilizar el docetaxel para lograr una solución para perfusión que permanezca estable en las condiciones de conservación y para impedir que el principio activo se adhiera a las paredes del recipiente o que precipite durante la conservación, durante la disolución para obtener la solución para perfusión y durante el comienzo de la perfusión. Después de la perfusión, el principio activo y los excipientes se diluyen de forma considerable en el plasma del paciente.

Durante el procedimiento descentralizado, el Estado miembro de referencia (EMR) señaló que, según los datos in vitro de unión a las proteínas presentados por el solicitante, no cabía esperar diferencias en cuanto a la cantidad de docetaxel libre y unido a las proteínas después de la perfusión. Esta suposición está respaldada por los datos en animales que se presentaron. Se consideró que la totalidad de los datos analizados conjuntamente indicaba claramente una exposición a docetaxel equivalente con Taxotere y con Docetaxel Teva Generics. El principio de los medicamentos «genéricos» es que, en condiciones de exposición similar, no debe haber diferencias en la eficacia ni en la seguridad del principio activo (docetaxel). En este sentido, el EMR opinaba que, el hecho de que se aplicara una metodología diferente para evitar la precipitación de docetaxel en la bolsa de perfusión (es decir, uso de agregados de HP-b-CD y povidona K-12 en el caso de Docetaxel Teva Generics en lugar de micelas de polisorbato en el caso de Taxotere) no afecta a esta conclusión de eficacia equivalente, ya que dicha conclusión se basa en la exposición final del principio activo idéntico, docetaxel, en ambas formulaciones.

Con respecto a la seguridad de los excipientes, el EMR consideraba que los excipientes povidona K12 y HP-b-CD se utilizan en otros medicamentos para uso intravenoso y que, por tanto, se han administrado a seres humanos. La ausencia de problemas de seguridad con estos excipientes también fue respaldada por los datos obtenidos en animales. En consecuencia, el EMR opinaba que los datos in vitro presentados, corroborados por los datos de FC y FD en animales, eran suficientes para demostrar un comportamiento in vivo equivalente.

No obstante, según el Estado miembro afectado (EMA) contrario a la autorización, los datos in vitro presentados eran insuficientes para demostrar un comportamiento in vivo equivalente. Se expresó cierta preocupación porque las formulaciones (complejos de ciclodextrina frente a micelas

tradicionales) eran diferentes y porque esta formulación de docetaxel genérico no se había administrado nunca a seres humanos.

El EMA contrario a la autorización señaló que la formulación de Docetaxel Teva Generics no es equivalente a la del producto original porque se utiliza otro excipiente. El polisorbato formador de micelas utilizado en el producto original se sustituye en Docetaxel Teva Generics por un derivado de la ciclodextrina, que tiene una forma diferente de interacción con el principio activo. Dado que la formulación de Docetaxel Teva Generics es diferente a la del producto original, no puede descartarse que las características de liberación y el perfil farmacocinético in vivo sean distintos. La diferencia en la composición es demasiado evidente para concluir que no tendrá efectos in vivo. Se consideró que los datos presentados por el solicitante no eran suficientes para solicitar la equivalencia y, al tratarse de una nueva formulación compleja, se estimó necesaria la presentación de datos clínicos. En conclusión, no pudo recomendarse la autorización a menos que el solicitante pudiese demostrar perfiles FC in vivo equivalentes en el ser humano. Hasta la fecha, no se han realizado estudios en seres humanos con esta nueva formulación. Una de las ventajas de un estudio de bioequivalencia previo a la autorización de comercialización sería, por tanto, que dicho estudio proporcionaría cierta garantía con respecto a la seguridad.

El objetivo de la evaluación ha sido aclarar si la exposición sistémica al docetaxel contenido en Taxotere y en Docetaxel Teva Generics es idéntica. Se supone que hay garantía suficiente siempre que la exposición sistémica al principio activo en el medicamento innovador Taxotere y Docetaxel Teva Generics sea idéntica, pues en ese caso la seguridad y la eficacia del docetaxel serán también idénticas. Por consiguiente, el punto principal del debate fue si la fracción libre inmediatamente después de la perfusión de Taxotere y Docetaxel Teva Generics es igual y si el docetaxel es liberado a un ritmo suficientemente parecido de las micelas de Taxotere y de HP-b-CD de Docetaxel Teva Generics. Además, se evaluaron la solidez de los datos obtenidos en animales y el nivel de extrapolación de los datos in vitro a la situación in vivo.

El solicitante analizó los aspectos siguientes en sus respuestas a la Lista de cuestiones pendientes durante la remisión para arbitraje:

- La formulación propuesta está suficientemente justificada (el objetivo es obtener una exposición similar a docetaxel, ya que el solicitante no afirma una mejor relación beneficio-riesgo)
- La calidad farmacéutica de Docetaxel Teva Generics es equivalente a la de Taxotere.
- Los datos de modelos moleculares que describen la afinidad relativamente débil por HP-b-CD y la elevada afinidad de unión a las proteínas plasmáticas indican que la unión a las proteínas plasmáticas será la que impulse la distribución del docetaxel en la circulación sanguínea, y el efecto de HP-b-CD —de haberlo— será poco importante. Según el QWP, se considera demostrado que el docetaxel contenido en la formulación de Docetaxel Teva Generics está rodeado de una serie de moléculas de ciclodextrina, por lo que es un complejo de exclusión en lugar de un complejo de inclusión, y se espera que las fuerzas de interacción entre el docetaxel y las moléculas de ciclodextrina sean débiles.
- Los datos in vitro de unión a las proteínas presentados durante el procedimiento inicial, el procedimiento de arbitraje del CMD(h) y el procedimiento de arbitraje del CHMP actual indican que el modelo de disociación y la unión a las proteínas son similares en el docetaxel contenido en Docetaxel Teva Generics y en Taxotere en concentraciones clínicamente relevantes.
- En la segunda parte de esta remisión para arbitraje, se puso de manifiesto que es muy poco probable que las micelas de polisorbato 80 persistan durante 3 horas después de la perfusión de Taxotere, lo que podría afectar a la farmacocinética del docetaxel. El solicitante presentó argumentos convincentes de que la concentración micelar crítica (CMC) en plasma

es mucho mayor que la CMC en agua comunicada normalmente, que es de 0,012 mM. Este aumento de la CMC hace que sea menos probable que las micelas de polisorbato estén realmente presentes en la sangre, incluso poco tiempo después de la perfusión. Además, las micelas de polisorbato 80 son muy inestables y desaparecen rápidamente debido a la hidrólisis y al metabolismo por las carboxiesterasas plasmáticas. Los datos publicados demuestran que la concentración de polisorbato 80 después de la perfusión de Taxotere a pacientes reales desciende inmediatamente por debajo de la CMC en plasma durante la perfusión. Por consiguiente, parece que no existe ese supuesto aumento de la fracción de docetaxel libre debido a las micelas de polisorbato 80 y, por tanto, no es relevante.

- La ausencia de un efecto relevante coincide con los datos in vitro obtenidos durante esta solicitud, según los cuales, en una comparación directa no se observó ninguna diferencia en los factores de dilución de docetaxel libre con Taxotere, y tampoco se observó ningún efecto con Docetaxel Teva Generics. Los resultados de los estudios in vitro pueden considerarse en línea con las expectativas actuales basadas en una evaluación exhaustiva de los datos fisicoquímicos disponibles sobre este tema, según lo estipulado en las respuestas a la lista de cuestiones pendientes durante el arbitraje.
- Se obtuvieron datos FD y FC de apoyo en modelos animales que indicaban la equivalencia de los parámetros farmacocinéticos (rata, mono), farmacodinámicos y toxicológicos de docetaxel.
- Los excipientes povidona K-12 y HP-b-CD que se utilizan en Docetaxel Teva Generics, pero que no se emplean de Taxotere, se conocen por otros medicamentos y no se espera que planteen problemas de seguridad. Esta suposición también está respaldada por los datos obtenidos en animales.
- La evaluación de Docetaxel Teva Generics concuerda con las solicitudes anteriores para los productos genéricos de docetaxel, en los que se utilizaban excipientes conocidos, aunque diferentes.

Se invitó al solicitante a presentar alegaciones verbales ante el CHMP el 15 de febrero de 2011 para defender su posición en relación con los argumentos presentados en sus respuestas.

Uno de los aspectos destacados por el solicitante fue que los datos de Loos y cols. que se estudiaron no confirman la presencia de cambios de la fracción libre en un intervalo de concentraciones clínicamente relevante in vitro. Se presentaron además otras pruebas, según las cuales, los datos clínicos sobre la fracción libre durante la perfusión no respaldan la existencia de efectos transitorios en la fracción libre (Acharya y cols., 2004).

Sin embargo, teniendo en cuenta los datos de la literatura médica presentados por el solicitante, algunos miembros del CHMP señalaron que, de acuerdo con los datos de Wang y cols. (2010), la CMC del polisorbato 80 en las proteínas plasmáticas humanas no fue sustancialmente superior a los niveles clínicamente importantes de polisorbato 80 después de la perfusión (Taxotere) comunicados por Webster y cols. (1997). También se abordó la necesidad de disponer de datos en el ser humano, centrados en las 3 primeras horas como mínimo, ya que los datos in vitro no predicen la tasa de liberación en la sangre humana.

No obstante, teniendo en cuenta toda la información disponible en el caso de Docetaxel Teva Generics, es decir, los datos del solicitante, los datos procedentes de la bibliografía presentados como apoyo y los argumentos expuestos en las alegaciones verbales, la mayor parte del CHMP opinaba que el solicitante había facilitado garantías suficientes de que la exposición sistémica al principio activo era idéntica entre el innovador Taxotere y Docetaxel Teva Generics, por lo que la seguridad y la eficacia del docetaxel también serían idénticas. Por tanto, la relación entre beneficio y riesgo de Docetaxel Teva Generics es positiva.

Motivos del dictamen positivo

Considerando

- Que los datos in vitro de unión a las proteínas indican que se obtiene una exposición a docetaxel equivalente con Taxotere y con Docetaxel Teva Generics.
- Que esta suposición está respaldada por los datos preclínicos en animales.
- Que, con respecto a la seguridad de los excipientes, los excipientes povidona K-12 y HP-b-CD se utilizan en otros medicamentos para uso intravenoso y, por tanto, se han administrado previamente a seres humanos.

El CHMP ha recomendado conceder la autorización de comercialización. El resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto válidos siguen siendo las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación que se mencionan en el Anexo III de la documentación de Docetaxel Teva Generics y denominaciones asociadas (Ver Anexo I).